

Лимфомы органа зрения: особенности течения и прогноз

Е.Е. Гришина^{1,2}, Е.С. Гузенко¹

¹ Офтальмологическая клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы,

² РМАПО

Резюме

В настоящее время все существующие прогностические шкалы не характеризуют в полной мере прогноз первичных неходжкинских лимфом (НХЛ) глаза и его придаточного аппарата. При ретроспективном и проспективном изучении особенностей течения заболевания у 94 больных первичными НХЛ органа зрения выявлены некоторые факторы, влияющие на прогноз данного заболевания.

Ключевые слова: прогноз, неходжкинские лимфомы, глаз, орбита, конъюнктивит, веки.

Abstract

Eye lymphoma – peculiarities of clinical course and prognosis

E.E. Grishina, E.S. Guzenko

**Ophthalmologic clinical hospital
Russian Medical Academy of postdiploma education**

All existing prognostic scales don't fully characterize a prognosis for primary non-Hodgkin's lymphoma eye and adnexa.

Актуальность: за последние 20 лет отмечено увеличение числа неходжкинских лимфом (НХЛ) более чем на 50% [2]. К примеру, в США заболеваемость всеми видами НХЛ выросла с 1973 по 1989 г. на 60%, и если в 1950 г. она составляла 5,9 на 100 тыс. населения, то в 1989 г. этот показатель увеличился до 13,7 [1].

В России экстранодальные варианты НХЛ составляют 24–48% от всех НХЛ, а НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата – 4,1–8% от всех экстранодальных лимфом [8,23,12]. При диссеминированных формах лимфом вовлечение в процесс тканей орбиты и конъюнктивы встречается редко – у 5,3% больных [10].

Таким образом, данная патология представляет особый интерес для офтальмологов. Имеются сведения о преобладании НХЛ среди всех злокачественных опухолей орбиты [24]. Есть сообщения, что в Японии первичные НХЛ орбиты составляют около 12% от всех злокачественных опухолей орбиты [30]. Наряду с этим частота лимфом среди злокачественных опухолей орбиты составляет 37,3–40% и даже 55% [3,22].

В последние годы большое внимание уделяется витальному прогнозу для больных НХЛ. Попыткой определения прогноза НХЛ является международный прогностический индекс, который основан на 5 основных параметрах: возрасте больного, общем состоянии по шкале ECOG, уровне ЛДГ в сыворотке крови, числе экстранодальных очагов поражения, стадии по классификации Ann Arbor [7,8]. Позднее были созданы прогностические индексы для отдельных морфоиммунологических вариантов НХЛ (фолликулярной лимфомы, лимфомы зоны мантии). Однако все существующие прогностические шкалы не характеризуют в полной мере прогноз первичных НХЛ глаза и его придаточного аппарата.

На основании ретроспективного анализа 112 случаев лимфом придаточного аппарата глаза S.E. Coupland с соавт. высказали мнение, что прогноз заболевания зависит только от распространенности болезни к моменту появления глазных симптомов, т.е. от стадии заболевания по классификации Ann Arbor [15]. По мнению некоторых авторов, прогноз заболевания определяет именно морфоиммунологический вариант лимфомы при поражении органа зрения [11,27]. Наряду с этим существует мнение, что прогноз определяет локализация лимфомы при поражении органа зрения [21]. К примеру, поражение конъюнктивы имеет более благоприятный прогноз, а при лимфомах век – более плохой [26]. Напротив, Н.А. Khalil с соавт. считают, что именно конъюнктивальные лимфомы чаще подвержены генерализации [20]. Существует мнение, что при внутриглазных лимфомах прогноз для жизни является неблагоприятным [13,14,19,28]. При лимфомах придаточного аппарата глаза различной локализации L.J. Medeiros с соавт. не нашли различий в склонности к диссеминации процесса [25]. На международном конгрессе офтальмоонкологов в 2009 г. было внесено предложение учитывать бинокулярность поражения как неблагоприятный прогностический фактор.

Таким образом, на основе анализа данных литературы можно сделать вывод о том, что в настоящее время отсут-

In retrospective and prospective study of clinical course peculiarities in 94 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of eye and adnexa some factors influencing a prognosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of eye and adnexa are revealed.

Key words: prognosis, non-Hodgkins lymphoma, eye, adnexa, orbit, conjunctiva, eyelids.

ствует единое мнение относительно прогноза НХЛ органа зрения, и можно считать, что острота проблемы диктует необходимость расширения прогностического индекса, его уточнения для разных морфоиммунологических вариантов и клинических форм болезни.

Материалы и методы: мы располагаем наблюдениями за особенностями течения заболевания 94 больных первичными лимфомами органа зрения (IE стадии). Диагноз первичной НХЛ органа зрения (IE стадии) установлен совместно при обследовании офтальмологом и онкогематологом. Морфологический вариант определен при иммуногистохимическом или цитогенетическом исследовании. Возраст больных колебался от 21 до 91 года, медиана возраста – 52 года. Соотношение мужчин и женщин – 1:2.

Определяется статистически значимое ($p < 0,05$) различие в структуре возраста для мужчин и женщин: медиана возраста для мужчин составляет 60 лет (29–75), а для женщин – 52 года (21–91). У мужчин с возрастом увеличивается частота заболеваемости и достигает максимума в возрастном диапазоне от 70 до 80 лет, а у женщин пик заболеваемости приходится на 50–60 лет, а в возрасте 70–80 лет частота заболеваемости значительно снижается.

Выявлено, что распределение лимфом по локализации у мужчин и женщин различно: у женщин отчетливо преобладает вовлечение конъюнктивы, а у мужчин – орбиты.

Разные отделы органа зрения поражаются с различной частотой: лимфомы конъюнктивы выявлены у 48 больных (52%), лимфомы орбиты – у 35 (36%), поражение век – у 11 (12%). Клинические особенности лимфом органа зрения разнообразны и во многом зависят от локализации опухоли.

НХЛ конъюнктивы проявлялись опухолевым разрастанием в виде валика с гладкой поверхностью, мягкой консистенции, локализовались преимущественно в области переходных складок (чаще страдает конъюнктив нижнего свода). Реже опухоль распространялась на бульбарный отдел конъюнктивы или область слезного мясца, еще реже – на конъюнктиву век. Цвет опухоли розовато-желтый, с развитой сетью собственных сосудов, на поверхности могут быть кровоизлияния.

НХЛ век проявлялись в виде уплотнений в толще века без четких границ, безболезненных, тестоватой консистенции, иногда распространялись на пальпебральную конъюнктиву в виде разрастаний грязно-серой рыхлой ткани с новообразованными сосудами и кровоизлияниями на поверхности. Нередко НХЛ век сочетается с поражением мягких тканей орбиты.

НХЛ орбит развивались чаще всего постепенно, в течение нескольких лет – от момента появления у пациента первых признаков до установления точного диагноза. Постепенно нарастала симптоматика в зависимости от локализации опухоли, развивался птоз, иногда появлялись диплопия, экзофтальм, затруднение репозиции, ограничение подвижности глаза, отек век. Степень экзофтальма широко варьировала – от 1 до 10 мм, но чаще всего встречался умеренный экзофтальм до 5 мм, безболезненный, постепенно нарастающий. Чаще всего поражение было одностороннего характера, но встречалось и двустороннее.

Агрессивное и быстрое развитие заболевания проявилось в случае с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, что вполне соответствует общему представлению об агрессивности данного варианта болезни.

Внутриглазная злокачественная лимфома, или первичная интраокулярная лимфома (ПИОЛ), встречается крайне редко [4,5]. По мнению J. Соппог, среди всех лимфом на внутриглазную локализацию приходится менее 1% [14]. Чаще она возникает при системном поражении и сочетается с поражением ЦНС [17,29].

Мы наблюдали 5 пациентов с диагнозом ПИОЛ (двое мужчин, три женщины) в возрасте от 41 до 60 лет, со сроком наблюдения от 1 до 3 лет. В силу сложности диагностики иммуноцитологически диагноз В-клеточной ПИОЛ был подтвержден у 2 пациентов, у 3 других пациентов диагноз установлен с помощью ПЦР-исследования, при котором определялась В-клеточная клональность перестройки тяжелых цепей иммуноглобулинов на основании клинической картины и предшествующей иммуногистохимической верификации диагноза В-клеточной лимфомы головного мозга.

В настоящее время эти пациенты продолжают получать специфическую терапию. Принимая во внимание малый срок наблюдения и небольшую группу пациентов с данной формой лимфомы, делать какие-либо выводы о факторах прогноза ПИОЛ в настоящий момент преждевременно. Учитывая вышесказанное, эти больные не учитывались при статистической обработке данных группы пациентов с первичной НХЛ органа зрения (94 человека).

Среди различных морфоиммунологических вариантов злокачественных лимфом преобладали В-клеточные лимфомы маргинальной зоны – MALT типа, которые диагностированы у 69 человек (74%). Другие морфоиммунологические варианты выявлялись значительно реже: лимфомы из клеток зоны мантии – у 10 человек (11%), фолликулярные лимфомы – у 9 (9%), диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 4 (4%), Т-клеточные лимфомы были представлены единичными наблюдениями – у 2 человек (2%). Частота различных вариантов НХЛ не зависела от пола. Сроки наблюдения составили от 1 до 26 лет, при этом 48% больных наблюдалось более 5 лет.

Для статистической обработки данных использовали описательную статистику, частотный и событийный анализы (метод Каплан–Мейера). За период наблюдения от 1 до 26 лет (медиана наблюдения – 6 лет) из 94 пациентов с первичными лимфомами органа зрения у 25 после лечения возникли рецидивы заболевания (27%) в сроки от 6 мес. до 10 лет (медиана – 2 года).

Результаты исследования: общая 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость для пациентов младше 60 лет с лимфомой органа зрения различной локализации равна $77 \pm 6\%$, для пациентов от 60 лет – $56 \pm 13\%$; эти дан-

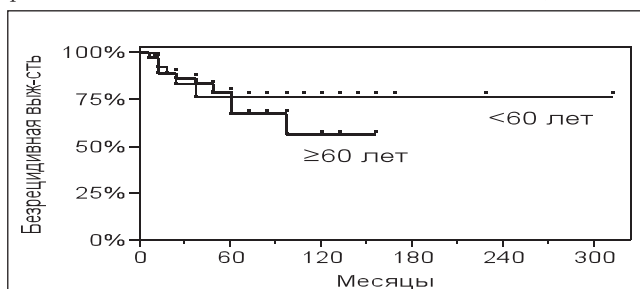


Рис. 1. Общая безрецидивная выживаемость пациентов младше и старше 60 лет с лимфомами органов зрения различной локализации

ные вполне согласуются с характеристикой выживаемости, разделяемой по возрастному показателю по МПИ. Следует подчеркнуть, что 80% всех рецидивов приходится на возрастную группу пациентов старше 50 лет. Частота рецидивов представлена на рисунке 1.

Как показал анализ, характер рецидивов различался: чаще всего (50%) рецидивы развивались как в органе зрения, так и вне его, т.е. при генерализации заболевания. Каждый 3-й рецидив (32%) – это генерализация заболевания без вовлечения органа зрения. И только каждый 5-й случай (18%) – это локальный рецидив в исходном опухолевом очаге органа зрения.

Необходимо подчеркнуть, что в первые 3 года рецидив заболевания может сопровождаться метастазным поражением 2-го глаза: отмечено у половины пациентов при исходном вовлечении орбиты и век и в 1/3 случаев при лимфоме конъюнктивы. Различия в частоте появления рецидива при агрессивных и индолентных лимфомах не столь значительны. При индолентных НХЛ органа зрения они составили 23%, при агрессивных – 37%. По нашим данным 7-летняя безрецидивная выживаемость при поражении конъюнктивы равна 83%, при поражении орбиты – 70%, при поражении века – 55% (рис. 2).

Безрецидивная выживаемость при различных типах лимфом неодинакова. Нами проведен анализ в 3 группах: ДВКЛ (диффузная В-крупноклеточная лимфома) и лимфомы зоны мантии объединены в одну группу как агрессивные лимфомы; отдельно выделены MALT-омы как наиболее часто встречающиеся при поражении органа зрения и имеющие особенное течение и проявления в органе зрения; 3-я группа – фолликулярные лимфомы. Рисунок 3 иллюстрирует 7-летнюю безрецидивную выживаемость больных при MALT-омах у 80% больных, при агрессивных лимфомах – у 75%, при фолликулярных лимфомах – у 55%.

Анализ влияния бинокулярного поражения на прогноз НХЛ органа зрения осуществлен путем сравнения 3 групп больных: 1-я группа – 16 больных с двусторонним синхронным поражением, 2-я группа – 67 больных с од-

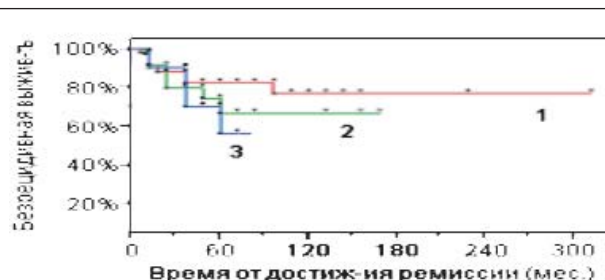


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с первичными лимфомами органа зрения различной первичной локализации (1 – конъюнктура, 2 – орбита, 3 – веки)

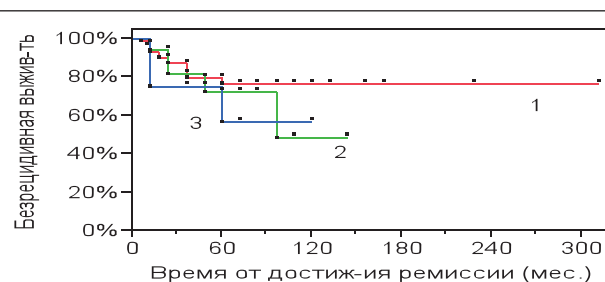


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость при различных типах лимфом органа зрения (1 – MALT, 2 – ДКК+мантии, 3 – ФОЛЛ)

носторонними лимфомами и 3-я группа – 11 больных с метакронным двусторонним поражением (впоследствии развились контралатеральные лимфомы органа зрения). В группе больных с двусторонним синхронным поражением только в 1 случае из 16 (6%) через 6 мес. после окончания лечения возник местный рецидив. Генерализации опухолевого процесса не выявлено ни у одного больного.

В группе больных с односторонним поражением (67 человек) местный рецидив возник у 2 больных (3%), имеющих лимфомы конъюнктивальной и орбитальной локализаций без признаков генерализации. Генерализация процесса с появлением экстраокулярных опухолей в периферических лимфатических узлах, мягких тканях различной локализации, слюнных железах и печени за указанный срок наблюдения развилась у 5 больных (7,5%). Ни у одного из них не было местного рецидива лимфомы.

Наибольший интерес представляет 3-я группа больных с метакронными двусторонними лимфомами придаточного аппарата глаза. Поражение 2-го глаза, что следует расценивать как гематогенное диссеминарование, возникло в сроки от 1 до 10 лет (медиана – 3,5 года). У 3 больных из 11 за указанный срок наблюдения наряду с поражением 2-го глаза появились экстраокулярные очаги в периферических лимфоузлах, печени и костном мозге. Статистически значимого различия в вероятности появления экстраокулярных очагов в группах больных с двусторонним синхронным, метакронным и односторонним поражениями не выявлено (рис. 4).

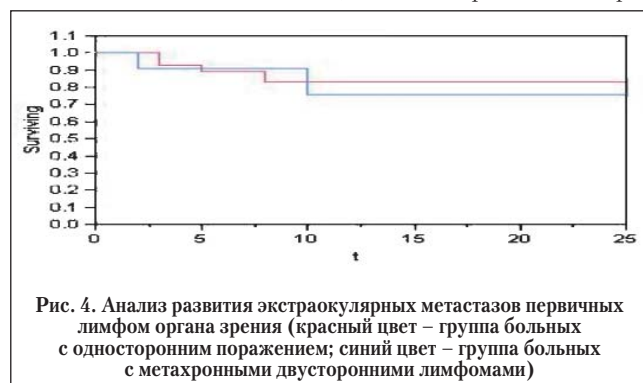
За общий период наблюдения от 1 до 26 лет (при медиане наблюдения 6 лет) умерло всего 11 больных. Необходимо подчеркнуть, что от основного заболевания умерла только 1 пациентка из 94 (1,1%) – при развитии генерализованного рецидива MALT-омы через 5 лет после успешного лечения первичного одностороннего поражения века. Остальные 10 человек умерли от причин, не связанных с основным заболеванием. За 5-летний период общая выживаемость составила 98,9%. У 1 пациентки (1,1%) произошло снижение зрения до светопроекции при быстром развитии первичной MALT-омы в орбите.

Заключение. В целом первичные НХЛ органа зрения обладают относительно благоприятным прогнозом для функций самого органа зрения. Витальный прогноз для больных НХЛ органа зрения зависит от характера течения болезни. Частота рецидива и отдаленные результаты статистически значимо зависят от сочетания первичной локализации лимфомы органа зрения и ее морфоиммунологического варианта. Появление НХЛ у лиц старше 50 лет следует признать неблагоприятным фактором. Необходимо отметить, что при возникновении рецидива опухоли органа зрения в исходном очаге поражения велика вероятность наличия у такого пациента генерализованного рецидива болезни. Установлено, что билатеральность пора-

жения при первичных индолентных НХЛ органа зрения не является неблагоприятным прогностическим признаком.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. С. 232–245.
2. Бабичева Л. Г. Значение прогностических факторов при лечении больных фиброзной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии: Дисс. ... канд. мед. М., 2004.
3. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 66–70, 159–186, 190–191, 192–198 // Болезни орбиты. М.: Медицина, 1993. С. 60–66.
4. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е. Внутриглазные неходжкинские лимфомы // Русский медицинский журнал. 2000. № 1, 3. С. 82–83.
5. Бровкина А.Ф., Сорокина М.Н., Каплина А.В. Внутриглазные злокачественные лимфомы // Вестн. офтальмологии. 1990. № 6. С. 48–53.
6. Москаленко О.А., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и соавт. Первичные MALT-лимфомы желудка у больных пожилого возраста // Современная онкология. 2000. № 4. С. 146–151.
7. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах / Онкогематология. Современные аспекты. М., 2005. С. 25–26.
8. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 176–184.
9. Поддубная И.В., Балакирева Ю.Н. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстраокулярных неходжкинских лимфомах: Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 88–95.
10. Bairey O., Kremer I., Rakowsky E. et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma // Cancer. 1994. Vol. 73 (9). P. 2395–2423.
11. Cahill M., Barnes C., Moriarty P. et al. Ocular adnexal lymphoma – comparison of I MALT lymphoma with other histological types // Br. J. Ophthalmol. 1999. Vol. 83. P. 742–747.
12. Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. General aspects of extranodal lymphoma In The Lymphomas. W.B. Saunders Company, 1997. P. 450–478.
13. Cher L. Primary CNS Lymphoma. Cancer Forum. 1998. Vol. 22 (2). P. 138–140.
14. Connor J.M. Problem in Lymphoma Management: Special Sites of Presentation // Oncology. 1998. Vol. 12 (2). P. 185–195.
15. Coupland S., Krause L., Delecluse H. et al. Lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases // Ophthalmology. 1998. Vol. 105. N 8. P. 1430–1441.
16. Coupland S.E., White V.A., Rootman J., Damato B., Finger P.T. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. ISOO MEETING 2009. P. 338.
17. Filipec M., Karel I., Michalickova M. Malignant intraocular lymphoma. // Cesk. Ophthalmol. 1993. Vol. 49 (2). P. 72–75.
18. Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009. P. 523–531.
19. Jensen O.A., Johansen S., Kiss K. Intraocular T-cell lymphoma mimicking a ring melanoma. First manifestation of systemic disease. Report of a case and survey of the literature. // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994. Vol. 232 (3). P. 148–152.
20. Khalil H.A., de Keiser R.J., Kluin P.M. et al. Clinical course and pathologic features of conjunctival non-Hodgkin's lymphoma. A report of six cases // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1990. Vol. 228 (3). P. 246–251.
21. Knowles D.M., Jacobiec F.A., McNally L., Burke J. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (or-



- bit, conjunctiva and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987 // *Hum-Pathol.* 1990. Vol. 21 (9). P. 959–973.
22. Margo C.E., Mulla Z.D. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry // *Ophthalmology.* 1998 Jan. Vol. 105 (1). P. 185–90.
23. McKelvie P.A. Ocular adnexal lymphomas: a review // *Adv Anat Pathol.* 2010 Jul. Vol. 17 (4). P. 251–261.
24. McLean I.W., Burnier M.N., Zimmerman L.E., Jarobiec F.A. Tumor of orbit. In: Rosai J., Sobin L.H. (eds). *Atlas of tumor pathology: tumors of the eye and adnexa, ser 3, fasc 12* Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993. P. 233–298.
25. Medeiros L.J., Harmon D.C., Linggood R.M., Harris N.L. Immunohistologic features predict clinical behavior of orbital and conjunctival lymphoid infiltrates // *Blood.* 1989. Vol. 74. P. 2121–2129.
26. Meunier J., Lumbroso-Le Rouich, Dendale R. et al. Conjunctival low-grade non-Hodgkin's lymphoma. // *Leuc Lymphoma.* 2006 Jul. Vol. 47 (7). P. 1295–1305. Pub Med.
27. Nakata M., Matsuno Y., Katsumata N. et al. Histology according to the Revised European-American Lymphoma classification significantly predicts the prognosis of ocular adnexal lymphoma // *Leuk-Lymphoma.* 1999. Vol. 32 (5–6). P. 533–543.
28. Roos D.E., O'Brich P.C., Crompton J.L. Ocular involvement in primary central nervous system lymphoma: an ancreasing clinical problem? // *Australas. Radiol.* 1993. Vol. 37 (4). P. 372–374.
29. Roos D.E., O'Brich P.C., Crompton J.L. Ocular involvement in primary central nervous system lymphoma: an ancreasing clinical problem? // *Australas. Radiol.* 1993. Vol. 37 (4). P. 372–374.
30. Shikishima K., Kawai K., Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2006 Apr. Vol. 34 (3). P. 239–244.
31. Sutcliffe S.B., Gospodarowicz M.K. *Haematological Oncology.* Cambridge, Cambridge University Press, 1992. P. 189–222.